



UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE
CLINIQUE MÉDICALE — DIRECTEUR : M. LE PROFESSEUR M. ROCH

Anémie, Agranulocytose et Etats Hémorragiques après des Traitements aux Arsénobenzènes

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR
Albert RUBIN
New-York (U. S. A.)



GENÈVE
IMPRIMERIE SONOR S. A., RUE DE LA CITÉ

1929

THÈSE N° 1300.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Anémie, Agranulocytose et Etats Hémorragiques après des Traitements aux Arsénobenzènes

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert RUBIN
New-York (U. S. A.)



GENÈVE
IMPRIMERIE SONOR S. A., RUE DE LA CITÉ

1929

THÈSE N° 1300.

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de Monsieur le Professeur Dr M. ROCH, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

GENÈVE, le 17 juillet 1929.

Le Doyen de la Faculté,

Prof. D^r M. ROCH.

A MES CHERS PARENTS

HOMMAGE DE MA PROFONDE

GRATITUDE

Nous adressons l'expression de notre reconnaissance à Monsieur le Professeur Dr M. Roch, qui a bien voulu nous suggérer le sujet de la présente thèse.

Nous tenons à le remercier ainsi que Monsieur le Dr Martin, chef de clinique, et Mademoiselle Dr Monedjikova pour les conseils qu'ils nous ont donnés.

Généralités

Les intoxications post-arsénobenzoliques produisent un syndrome presque identique à celui de la thrombocytopénie surtout par le fait caractéristique de la forte diminution ou même de la disparition complète des plaquettes sanguines. Les symptômes les plus marqués sont des hémorragies des muqueuses et de la peau.

Cependant, même avec cette réduction de plaquettes sanguines, des hémorragies pourront se produire. Mais il est hors de doute qu'il existe un rapport de connexité entre la diminution des plaquettes sanguines et les hémorragies.

A part cette manifestation, on trouve un retard du temps de coagulation, un allongement du temps de saignement, un trouble dans la formation du caillot et une forte diminution des granulocytes.

C'est en 1922 que Schultz a proposé le terme d'« agranulocytose » pour désigner en tant qu'entité cliniquement bien définie :

- 1^o La diminution complète ou presque complète des polynucléaires.
- 2^o Les lésions profondes de la moëlle osseuse.
- 3^o Les lésions du système granulocytaire.
- 4^o Le début d'angine.

Cette entité n'est pas accompagnée de signes d'anémie ou de diathèse hémorragique, il n'y a ni altération du nombre des plaquettes sanguines, ni élément pathologique dans le sang circulant.

Aubertin et Lévy, dans un travail d'une importance considérable, ont montré que l'agranulocytose ne constitue pas une entité, un ensemble complet, mais n'est qu'un syndrome remarqué surtout dans l'intoxication par l'arsénobenzol, et plus spécialement par le novarsénobenzol qui est le plus employé, et dans l'intoxication par le benzol, par les rayons X, etc.

Causes

On peut se demander pourquoi dans la majorité des cas traités par des arsenicaux, il n'y a qu'une proportion très minime d'états hémorragiques avec agranulocytose et inversion de la formule leucocytaire.

Weil et Ish-Wall, d'autres encore, ont constaté que dans la plupart des cas qu'ils ont examinés, la cause prédisposante de ces états hémorragiques provenait de tares hémogéniques soit héréditaires, soit personnelles.

Il y a cependant bien des cas où cette cause prédisposante ne se manifeste pas.

Ne pourrait-on pas concevoir qu'il existe des stades latents qui apparaissent à la suite d'injection d'arsénobenzol, ou qu'il existe un léger déséquilibre dans le système hématogène entre la moëlle osseuse, l'endothélium des vaisseaux et le système granulocytaire !

Le foie aussi joue un rôle assez important dans ce syndrome. En effet, on a souvent observé pendant le traitement aux arsénobenzols, des cas d'ictères du type catarrhal avec légère augmentation d'urobiline dans l'urine et la réaction de Hay légèrement positive. Ces symptômes, Weil et Ish-Wahl les rapportent à une insuffisance hépatique qui porterait également sur la fonction hémocrasique du foie.

Les lésions rénales sont moins fréquentes. Néanmoins, on a trouvé dans certains cas une tuberculose du rein, une néphrite ancienne, une artério-sclérose rénale et des cas de petits reins blancs.

Il est certain que ce sont bien les arsénobenzols qui sont la cause déterminante de ces accidents hémorragiques et anémiques.

On ne trouve dans aucune des observations publiées avant l'introduction des arsenicaux dans le traitement de la syphilis, des phénomènes hémorragiques provoqués par le mercure ou le bismuth.

Férond et Wydooghe ont démontré dans une série d'expériences fort intéressantes que si on ajoute quelques gouttes

de sérum sanguin normal à une solution aqueuse de sulfarsénol, il y a un précipité colloïdal qui se redissout avec un excès de sérum. Par contre, si on ajoute du sérum purpurique à la même solution aqueuse, on obtient une flocculation qui ne se redissout pas dans un excès de sérum purpurique.

Ces phénomènes peuvent se passer *in vivo* comme *in vitro*, et ces embolies médicamenteuses microscopiques peuvent expliquer bien des troubles graves.

Il fallait donc qu'auparavant existassent des tares hémogéniques ou qu'elles aient été créées postérieurement par les arsénobenzols.

Flandin et Tzank, travaillant avec l'arsénobenzol ont remarqué que le temps de coagulation est prolongé temporairement de 2 jusqu'à 24 heures, puis revient à l'état normal. Ce n'est que quand cet allongement du temps de coagulation devient permanent que des signes d'intolérance et d'intoxication commencent à se manifester.

Qu'y a-t-il donc dans l'arsénobenzol qui puisse expliquer la formation de ces stades purpuriques ?

Il n'a jamais été publié de cas de purpura provenant du traitement avec le cacodylate ou l'atoxyl ; et au contraire, la plupart des auteurs estiment que se sont les noyaux benzéniques qui provoquent ces lésions.

Dans une recherche sur les intoxications benzéniques chez les ouvriers se servant de benzine ou de teinture à base de benzol, Faure-Beaulieu et Lévy-Bruhl ont remarqué un syndrome fort semblable à celui produit par l'arsénobenzol.

Dans les deux cas, nous avons les mêmes phénomènes hémorragiques, retard du temps de coagulation, prolongement du temps de saignement, inversion de la proportion des polynucléaires et des mononucléaires, anémie aplastique.

Ces noyaux benzéniques sont hémolytiques, leucotoxiques et déglobulissants.

Il ne faudrait pas croire que le mercure et le bismuth n'exercent aucune influence sur les états hémorragiques. Nous avons déjà vu que ces états hémorragiques pouvaient être latents et n'étaient décelés que par des causes indépendantes d'eux.

C'est notamment le cas, que nous verrons d'ailleurs plus loin en détail, où le patient est traité avec des arsenicaux sans que se manifeste le moindre symptôme hémorragique. Puis ce traitement est interrompu pour faire place à un traitement au mercure et au bismuth. Et c'est alors seulement que se manifestent les états hémorragiques.

Il résulte donc de ce cas, que le mercure et le bismuth sont des agents provocateurs décelant l'état hémorragique préparé par le traitement arsénobenzolique précédemment appliqué.

Symptômes

Nous pouvons considérer comme les symptômes les plus classiques ceux qui suivent :

Une jeune personne, une femme dans la majorité des cas, vigoureuse et robuste subit une ou plusieurs séries d'injections d'arsenicaux sans présenter aucun accident hémorragique quelconque jusqu'à ce que le syndrome se manifeste.

Il est très rare de trouver des accidents après la première injection (0,10) comme dans le cas de Majocchi.

La dose ne semble pas avoir une grande importance.

Le malade se sent très fatigué, avec une céphalée assez forte. Il est anémique et a de nombreuses et abondantes hémorragies (dans la majorité des cas gingivorrhagie et épistaxis) qui ne s'arrêtent qu'après de très grands efforts.

Les amygdales sont gonflées, rouges et saignent au moindre contact.

Il y a aussi, mais moins fréquemment, des angines rouges avec dysphagie prononcée. Dans bien des cas, on remarque que l'intoxication est réveillée par une angine, soit bénigne et transitoire, soit maligne et sphaceliquant, soit encore pseudo-membraneuse et ressemblant à l'injection du bacille de Loeffler. Des taches purpuriques se présentent un peu partout mais sont surtout localisées aux extrémités.

Il y a une fièvre oscillante et un pouls rapide.

L'état peut s'améliorer et tendre vers la guérison avec prédisposition aux hémorragies ou continuer à s'aggraver indé-

pendamment de tout traitement. avec prostration et faiblesse extrême, et le malade peut mourir dans le coma.

Les signes les plus caractéristiques sont trouvés dans l'examen du sang : les globules rouges sont fortement diminués (même moins de 800.000) ; mais c'est surtout sur les polynucléaires que les arsénobenzols agissent et peuvent les faire tomber à 400 par mm³.

Les plaquettes sanguines diminuent considérablement et peuvent même manquer complètement. Le temps de saignement est très prolongé, il dépasse même une heure. Le temps de coagulation est retardé, de plus de 36 heures dans un cas cité par Aubertin. Le caillot se rétracte mal, ou pas du tout et le signe du lacet est positif.

D'après Aubertin, on peut classer toutes les hémopathies post-arsénobenzoliques d'après plusieurs types cliniques de gravité croissante :

1° *Purpura simple* caractérisé par un érythème constitué par des taches rouges en placard localisées sur les extrémités et qui ne s'effacent pas à la pression.

Ces accidents cutanés sont passagers et ne sont pas accompagnés d'autres manifestations. Ils peuvent aboutir à la guérison même avec la continuation du traitement.

2° *Purpura hémorragique*. Ici l'hémorragie est plus intense surtout sur les muqueuses et sur les viscères. Parmi les hémorragies des muqueuses, la gingivorrhagie sous forme de suintement sanguin est la plus fréquente.

Parfois, il existe des prodromes assez marqués, fièvre, frissons, céphalée, vomissement ; souvent le premier symptôme est un ictère.

Quant aux troubles sanguins, ils sont constants. La coagulation est retardée et peu intense. Le temps de saignement est prolongé. Les plaquettes sanguines sont diminuées et le caillot sanguin est complètement ou presque complètement irrtractile.

Les cas de cette catégorie sont en général guérissables.

3° *Anémie aplastique hémorragique*. Cette forme plus rare est grave d'emblée. Elle est mortelle. C'est tantôt le purpura

hémorragique qui domine et l'anémie est plus ou moins intense, et tantôt c'est l'anémie aplastique qui domine, les phénomènes hémorragiques étant au second plan ou faisant même complètement défaut. La présence d'une angine nécrotique qui saigne au moindre contact a été souvent trouvée. On y remarque à l'examen microscopique une association fuso-spirillaire.

Les signes d'anémie grave existent au complet, en particulier les souffles cardiaques et jugulaires ; la dyspnée et l'asthénie sont extrêmes ; les hémorragies sont souvent intenses et nombreuses. La diminution des globules rouges est très marquée. La leucopénie est plus intense que dans les formes précédemment étudiées et peut tomber à 500. Cette leucopénie se porte surtout sur les polynucléaires avec inversion de la formule leucocytaire. Le nombre des plaquettes sanguines est inférieur à 20,000, le caillot est irrtractile, le temps de saignement est très allongé et le retard de la coagulation considérable.

Ce qui distingue plus spécialement cette catégorie de la catégorie précédente, c'est le fait que les cas en sont mortels.

Lésions trouvées à l'autopsie

Outre les lésions du sang que nous avons décrites plus haut, il y a encore des lésions de la moëlle osseuse.

Ces dernières sont jaunâtres et pâles. A l'examen microscopique, on ne découvre que fort peu de mononucléaires non granuleux, quelques myeloblastes et quelques myelocytes. Les globules rouges et les polynucléaires font complètement défaut.

On constate ici que l'intoxication par l'arsénobenzol détruit les granulocytes, les plaquettes sanguines et les globules rouges dans la moëlle osseuse. C'est ce phénomène qui explique l'anémie aplastique, le purpura hémorragique et l'agranulocytose.

Dans la plupart des cas, la rate n'est pas augmentée. Cependant, dans l'observation que nous présentons plus loin, nous avons constaté par percussion que la rate était légèrement

augmentée. De l'examen histologique, il ressort qu'il y a une atrophie et une dégénérescence des corpuscules de Malpighi, une sclérose de la pulpe, et une peu partout une pigmentation macrophagique très marquée. Le Professeur Roch a insisté sur la théorie (voir son cours de médecine interne) suivante pour expliquer l'anémie, l'agranulocytose, etc. : La rate peut agir comme agent destructeur des plaquettes sanguines des globules rouges et des globules blancs ou elle peut sécréter des hormones qui inhibent les fonctions de la moëlle osseuse.

Le volume du foie est diminué. L'organe est rarement cirrhotique. A l'examen histologique, il présente une dégénérescence graisseuse, une augmentation de pigmentation localisée surtout au niveau centrolobulaire. Il est en voie d'atrophie.

Les reins, eux, sont rarement atteints, comme nous l'avons d'ailleurs vu plus haut.

Il existe des hémorragies au niveau des viscères, du myocarde, des muqueuses et de la peau.

Le professeur Roch estime que l'arsénobenzol agit sur le système endothélial vasculaire d'une façon nocive en permettant au sang de traverser la paroi.

Observation N° 7

Un cas récent observé dans le service de M. le professeur Roch (médecine interne) confirme l'exposé que nous venons de faire :

M. N. L., âgé de vingt-huit ans, robuste et bien constitué, entre à l'Hôpital Cantonal le 31 mai 1929 à la suite d'une hémorragie gingivale très intense. Le malade est très affaibli.

Ses antécédents héréditaires ne présentent rien de particulier, sauf un frère mort d'une néphrite. Il n'a pas connaissance de diathèse hémorragique dans sa famille.

Antécédents personnels : A part une fièvre qui a duré trois jours, il ne se souvient d'aucune maladie d'enfance. Il n'a jamais eu d'hémorragie gingivale ou nasale.

En 1926, il fut atteint d'un chancre qui a été examiné par un médecin. Celui-ci a constaté la présence de spirochètes.

Il se soumit à un traitement de néosalvarsan. Après un total d'injections de 2,60 grammes de ce remède, le Wassermann s'est montré négatif, mais le Hecht-Bauer était positif. Ce traitement a produit un ictère qui a duré environ un mois.

Un traitement au Tréparsol, de 90 comprimés succéda au premier, et provoqua un peu de faiblesse générale. Depuis lors, le malade se soigna très irrégulièrement. Un autre traitement à l'huile grise fut suivi de douleurs gingivales.

Au printemps de 1928, après une série d'injections de bismuth à suspension huileuse, le malade fut en proie à des hémorragies gingivales. Il est très affaibli et très pâle. Mais après un séjour d'un mois à la montagne, il se sentit beaucoup mieux.

En février 1929, il commence à suivre un traitement au muthanol (préparation bismuthique) de 12 injections de 20 centigrammes et au stovarsol de 12 à 15 comprimés. En avril, des gingivorrhagies brusques et des épistaxis se manifestent tous les jours.

Le malade est très affaibli et souffre de céphalées intenses. Il reçoit cinq injections de calcium Sandoz (gluconate de calcium) et en mai il part pour la montagne où il reste 10 jours.

Le 30 mai, à la suite de l'extraction de deux dents, il a des hémorragies intenses de 2 à 7 heures de l'après-midi.

Le 31 mai, le malade qui a eu une syncope est envoyé d'urgence à l'Hôpital Cantonal.

Status général. 1er juin : Le malade est très pâle surtout au niveau des muqueuses et extrêmement faible. Il a des gingivorrhagies abondantes.

Système digestif : La langue est légèrement chargée, mais pas lisse. L'appétit est conservé. Il n'y a ni vomissement, ni diarrhée. L'abdomen est souple et indolore. Le foie n'est pas augmenté, et la rate est perceptible sur 10 cm., mais pas palpable. Les selles sont régulières et normales.

Système cardio-vasculaire : La pression sanguine est de 13/8 (Vaquez). Le pouls est régulier, à 90. La pointe du cœur est dans le 5^e interspace et n'est pas déviée à gauche. On

trouve un souffle systolique à la base et à la pointe d'origine anémique.

Système respiratoire : R. d. P.

Système nerveux : Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accomodation. Les réflexes achilliens et patellaires sont normaux. Il n'y a ni clonus, ni Babinski. Tous les autres réflexes également.

Système urinaire : R. d. P.

<i>Système sanguin</i> :	1er juin	9 juin	16 juin	23 juin	1er juillet	7 juillet
Hemoglobines (Sahli).....	30 %	50 %	55 %	82 %	80 %	65 %
Valeur globulaire	1,5	0,9	1	1,16	1	0,9
Glob. r.....	1.098.125	2.790.000	2.761.000	3.500.000	3.921.000	3.700.000
Glob. bl.	3.150	3.675	4.900	3.900	3.675	
Pla. sang.....	3.000	15.000	26.250	26.000		27.400
<i>Formule leucocytaire</i> :						
a) Polynucléaire neutroph..	26 %	12 %	5 %			27 %
b) » éosinophiles	1 %	1 %				
c) Lymphocytes.....	67 %	85 %	90 %			73 %
d) Monocytes.....	6 %	1 %				
e) Cellules de Turk.....		1 %				
Temps de saignement à l'oreille (Duke)	6 min.	6 min.		4 min. ¹ / ₂		5 min.
Temps de coagulation (Eprouvette)	10 min.					
Signe du lacet.....	positif	positif		positif		légèrement positif
Résistance globulaire.....	normale					
Sédimentation des hemacies..	accélérée					
Rétraction du caillot	apr. 48 h.			irrtractile		irrtractile

Le malade a subi douze transfusions directes de sang non citraté s'élevant à un total de 5500 cm³ à partir du 1^{er} juin. La plupart de ces transfusions furent très bien supportées sauf une ou deux fois où le malade a présenté de l'éruption urticarienne et des frissons. Son état s'améliora considérablement.

Les gencives saignent presque chaque jour plus ou moins abondamment.

Quelquefois, de fortes épistaxis se manifestent pendant la nuit. Elles sont traitées avec un certain succès par du calcium Sandoz (10 cm³). Deux fois, le malade a présenté une hémorragie rectale abondante, traitée avec des suppositoires astringents.

L'examen sérologique donne le résultat suivant :

	19-IV-26	7-XII-26	14-II-28	8-III-29	4-VI-29
Wassermann	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Hecht-Bauer	positif		positif	positif	négatif
Sachs-Gorgi	négatif	négatif	négatif	négatif	

Urines :

	3 IV-29	5-VI	7-VI	10-VI	17-VI	24 VI	26-VI
Urobiline	0	traces	++	+	+	++	++
Urobilogène	traces	traces		traces	+		
Albumine			0				

On a pratiqué, à l'Institut de pathologie de l'Université (directeur M. le professeur Askanasy) une biopsie du sternum dont voici le résultat :

Frottis de la moëlle colorée par la méthode de May-Grunwald Giemsa montre des cellules adipeuses, des globules rouges, des normoblastes, un grand nombre d'éléments mononucléaires parfois à gros noyau foncé, parfois avec noyau lobulé, rarement des cellules de granulation bleuâtre. Il y a aussi quelques éosinophiles et peu de myeloblastes. La peroxydase-réaction fait voir un contenu granulaire dans ces éléments de couleur brunâtre. Il existe peu de mononucléaires sans couleur brunâtre par cette réaction. Dans la moëlle enrobée en paraffine, le tissu adipeux de la moëlle est bien développé, mais rare en megakaryocytes. Le parenchyme médullaire est riche en éosinophiles. Le Giemsa montre beaucoup d'éléments blancs qui correspondent à des myeloblastes et des myelocytes. Dans les frottis du sang, il y a peu de polynucléaires avec granulation et encore plus rarement des polynucléaires jeunes avec noyau.

Diagnostic : Moëlle osseuse avec diminution du nombre des mégakaryocytes. L'image sanguine montre un agranulocytose.

L'état actuel du malade, après le traitement de transfusions et l'injection du calcium Sandoz et de coagulène, et avec comme nourriture 200 gr. de foie de veau et 100 gr. de moëlle de veau par jour, s'est sensiblement amélioré.

Les hémorragies qui se manifestaient au moindre contact

de la peau avec un objet dur ont presque complètement disparu.

Les gencives ont un liseré rouge et saignent moins facilement qu'auparavant.

Conclusions

Pour prévenir les accidents qui peuvent arriver au cours du traitement par les arsénobenzols, le meilleur guide du médecin sera un examen du sang régulier avec une étude spéciale sur le temps de saignement, le temps de coagulation et l'état du caillot.

Si ces états hémorragiques se sont déjà manifestés, le médecin doit arrêter le traitement par les arsénobenzols et les remplacer avec une grande prudence par le mercure et le bismuth, car, quoique ce soit très rare, on a vu aussi les mêmes accidents à la suite d'un traitement aux sels de bismuth.

BIBLIOGRAPHIE

FAURE-BEAULIEU-LÉVY-BRUHL. — *Annales de médecine*, T. XV, No 2, janvier 1924. Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique.

AUBERTIN et R. LEVY. — *Archives des maladies de cœur et des vaisseaux*, juin 1928. Agranulocytose et les syndromes agranulocytaires.

Ch. AUBERTIN. — *Le monde médical*, 15 novembre 1926. Purpura, anémie aplastique, et agranulocytose post-arsénobenzoliques.

FLANDIN. — Séance du 15 octobre 1926. Un cas d'agranulocytose.

- FEROND et WIJDOOGHE. — *Bruxelles médical*, 1er octobre 1922. Recherches cliniques expérimentales et biochimiques sur les purpuras post-arsénobenzoliques.
- ROCH et J. MOSER. — Angina agranulocytotica. Clinique médicale de Genève 1926.
- André JACQUELIN, J. CELICE et LANGLOIS. — Séance du 11 janvier 1929. *B. et M. de la Soc. méd. des Hôpit. de Paris*, 11 janv. 1929. Agranulocytose post arsénobenzoliques.
- P. PERRIN. — Agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique. *Ibid*, 18 janvier 1929.
- AUBERTIN, BLANCATEIN et P. LEHMAN. — Deux cas d'agranulocytose chez des syphilitiques traités par l'acé-hémorragique. *Ibid*, 18 janvier 1929.
- MONGUIN et FLEURY. — Syndromes agranulocytiques frustes suivis de guérison chez deux syphilitiques traités, l'un par le bismuth, l'autre par le novarsénobenzol, *Ibid*, 31 mai, 1929.
- WEIL et ISH-WALL. — *La Presse Médicale*, 23 juillet 1923, Les états hémorragiques post-arsénobenzol.
- RABUT et OURY. — *La Presse Médicale*, 30 sept. 1922. Le purpura au cours des intoxications par le novarsénobenzol.

